

# Incidência de Trombo Intracardíaco e de Tromboembolismo nos três Primeiros Meses Após o Implante de Bioprótese Valvar

Auristela Isabel de Oliveira Ramos, Helio Maximiano de Magalhães, Mercedes Maldonado, Dorival Júlio Della Togna, Zilda Machado Meneghelo, Antoninho Sanfins Arnoni, Lucia Machado, Nisia Lyra Gomes, Paulo Paredes Paulista  
São Paulo, SP

## Objetivo

*Avaliar a incidência de trombo intracardíaco e de tromboembolismo nos três primeiros meses após a troca valvar por bioprótese e identificar fatores de risco para a formação de trombo.*

## Método

*Incluídos 184 pacientes, entre 15 e 75 anos de idade, submetidos a implante de bioprótese e realizados ecocardiogramas transtorácico e transesofágico (ETE) na fase hospitalar, média  $8,4 \pm 3$  dias, e três meses após, média  $97,4 \pm 21,7$  dias.*

## Resultados

*Incidência de trombo foi significativamente mais elevada nos pacientes com prótese em posição mitral ou mitroaórtica (21,0%) do que em posição aórtica (2,8%),  $p < 0,001$ . A análise de regressão logística multivariada identificou a prótese em posição mitral ou mitroaórtica como a única variável independente para a formação de trombo. No seguimento de três meses o ETE evidenciou trombo em 35 (20,7%) dos 169 pacientes com evolução ecocardiográfica, 31,7% nos mitrais e 3,1% nos aórticos,  $p < 0,001$ . No 3º mês a análise de regressão logística multivariada também identificou a prótese em posição mitral ou mitroaórtica como a única variável independente para a formação de trombo. Durante os três meses de seguimento, três (1,6%) pacientes faleceram e oito (4,3%) apresentaram fenômeno embólico, todos para território cerebral.*

## Conclusão

*A incidência de trombo nos três primeiros meses, após o implante da bioprótese foi 14,1% nos 10 primeiros dias e 20,7% em três meses; a prótese em posição mitral ou mitroaórtica foi identificada como fator de risco para a formação de trombo; a incidência de fenômenos embólicos diagnosticados clinicamente foi inferior à proporção de trombo atrial documentado pelo ecocardiograma.*

## Palavras-chave

*bioprótese valvar, tromboembolismo, trombose valvar*

Embora as biopróteses sejam menos trombogênicas que as próteses mecânicas, há vários relatos de tromboembolismo relacionados ao seu emprego, sobretudo nos três primeiros meses após seu implante<sup>1-5</sup>. Três mecanismos básicos para a formação de trombo intracardíaco, após o implante de uma prótese, podem ser identificados: o 1º envolve uma interação molecular entre os componentes do sangue, o plasma e a superfície artificial das próteses; o 2º depende da influência do fluxo transprotético e da estenose residual; e o 3º refere-se a estados de hipercoagulabilidade, a perda da contração atrial, a imperfeições na superfície das próteses e à incompleta endotelização do anel protético<sup>2</sup>. Além disso, o glutaraldeído utilizado para preservação das valvas, mesmo em baixas concentrações, também, é deletério ao endotélio<sup>6</sup>.

Embora não tenha sido comprovado seu papel independente na formação de trombos, a dilatação das câmaras cardíacas e a disfunção ventricular esquerda estão associadas a uma maior incidência de eventos trombóticos<sup>7</sup>. Outro fator de risco para a formação de trombo é o contraste espontâneo<sup>8</sup> encontrado sob condições de baixa velocidade do sangue. Algumas arritmias, particularmente a fibrilação atrial, estão associadas à formação de trombo<sup>9-11</sup>. Com o advento do ecocardiograma transesofágico, os diâmetros e a função da aurícula puderam ser avaliados diretamente<sup>12</sup> e observou-se que independente do ritmo cardíaco, o desaparecimento ou a diminuição da velocidade de fluxo de saída na aurícula esquerda, está associado à presença de contraste espontâneo e à formação de trombo<sup>13,14</sup>.

O impacto do implante das biopróteses na formação do trombo intracardíaco e nas complicações embólicas, em especial, em pacientes em ritmo sinusal, tem sido pouco estudado de forma prospectiva, especialmente, em nosso meio. Portanto, é necessário o conhecimento da incidência de trombo nos três primeiros meses, após o implante de uma bioprótese e dos fatores de risco, que possam influenciar na sua formação, para que se justifique a prescrição do anticoagulante oral nesta população de pacientes, como recomendam as diretrizes da *American Heart Association e American College of Cardiology*<sup>15</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de trombo intracardíaco e de tromboembolismo nos três primeiros meses, após o implante de bioprótese valvar de origem porcina e identificar fatores de risco clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos para formação de trombo, após o implante de biopróteses.



## Métodos

Neste estudo, foram incluídos 184 pacientes, 107 (58,0%) do sexo feminino e 77 (42,0%) do sexo masculino, com idades entre 15 e 75 anos (média de  $51,9 \pm 15,9$  anos) dos quais, 73,4% estavam abaixo de 65 anos de idade. Cento e vinte e três (66,8%) pacientes foram operados para correção de valvopatia nativa e 61 (33,2%) para correção de disfunção de prótese. O ritmo sinusal esteve presente em 131 (71,0%) pacientes, fibrilação atrial em 52 (28,5%), e um (0,5%) paciente tinha marcapasso definitivo. A bioprótese foi implantada na posição mitral isolada ou associada à aórtica em 114 (62%) pacientes e na posição aórtica isolada em 70 (38%).

O critério de inclusão foi pacientes com idade entre 15 e 75 anos, com valvopatia mitral e ou aórtica, de qualquer etiologia ou disfunção de prótese, internados para implante de bioprótese e, o de exclusão, pacientes que complicaram com acidente vascular cerebral transoperatório.

O estudo Doppler-ecocardiográfico transtorácico foi realizado em três ocasiões: antes da admissão dos pacientes para correção cirúrgica, na fase hospitalar do implante da prótese e três meses após a alta. Os diâmetros do átrio e ventrículo esquerdos foram medidos pelo modo M, a partir das imagens adquiridas pelo estudo transtorácico. O diâmetro telessistólico, ântero-posterior do átrio esquerdo foi obtido pela via paraesternal esquerda, com a imagem do eixo maior do ventrículo esquerdo. Para as medidas dos diâmetros diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo foi utilizado o corte transversal dessa cavidade em nível dos músculos papilares. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi analisada de maneira convencional por meio do cálculo da fração de ejeção e da fração de encurtamento<sup>16</sup>. As velocidades de fluxo de esvaziamento da aurícula esquerda foram obtidas pelo Doppler pulsado, colocando-se a amostra-volume na via de saída da aurícula esquerda<sup>12</sup>. A área da prótese mitral e os gradientes de pressão foram obtidos utilizando-se Doppler ecocardiograma, realizando-se o cálculo do "pressure half-time" e a equação de Bernoulli<sup>17</sup>.

O ecocardiograma transesofágico foi realizado, após o implante da bioprótese, em duas ocasiões: na fase hospitalar do implante e três meses após a alta. Para os estudos transesofágicos biplanar e multiplanar, foram seguidas as normas e recomendações técnicas de realização de exames e de aquisição de imagens<sup>18,19</sup>.

O contraste espontâneo foi definido como uma imagem semelhante à fumaça, movendo-se de forma circular e lenta, no átrio esquerdo. Foi graduado de zero a quatro cruzes: zero, a ausência de contraste espontâneo, 1+ discreta quantidade, 2+ moderada e 3+ grande quantidade de contraste espontâneo e 4+ intenso grau de contraste espontâneo<sup>20</sup>.

Trombo intracardiaco foi definido como a presença de uma massa circunscrita, com ecogenicidade diferente da parede atrial, classificado como mural quando apresentava aspecto laminar, base larga ocupando uma das paredes da cavidade atrial e nodular ou pedunculado, quando se apresentava como um nódulo, móvel, fixo à parede atrial por um ponto<sup>21</sup>.

Foram definidos como eventos embólicos qualquer evento embólico, na ausência de endocardite, incluindo, qualquer alteração neurológica, permanente ou transitória, e a presença de quadro clínico compatível com isquemia arterial periférica, independente de confirmação laboratorial.

No 1º dia, após o implante da prótese, era iniciada heparina na dose de 10.000 U, por via subcutânea, a cada 12h. No 2º dia pós-operatório, era iniciado anticoagulante oral nos pacientes com condições socioeconômicas e geográficas, para controle adequado da anticoagulação e que não apresentavam contra-indicação médica para a sua prescrição. Os pacientes sem condições para anticoagulação recebiam a partir do 2º dia pós-operatório, 200 mg de ácido acetilsalicílico, mantido até o 3º mês nos pacientes sem fatores de risco para tromboembolismo e, por tempo indeterminado, naqueles com fatores de risco.

O cálculo da amostra foi realizado com base em um estudo da literatura onde a incidência de trombo no período pós-operatório imediato, após o implante de bioprótese foi de 12,5%<sup>3</sup>. Considerando uma precisão absoluta de 5,0% e um nível de significância de 5,0% o tamanho mínimo da amostra foi estimado em 162 pacientes.

As variáveis quantitativas foram descritas com média e desvio-padrão, a comparação das médias foi realizada pelo teste t-Student para populações independentes ou para populações correlatas, conforme o caso. As variáveis qualitativas e categóricas foram apresentadas em porcentagens e suas comparações foram feitas pelo teste do  $\chi^2$  (qui-quadrado) ou o teste exato de Fisher, quando indicado. Para avaliar a possível relação entre a variável dependente trombo e algumas variáveis independentes, foi realizada a análise de regressão logística multivariada com o teste *forward stepwise selection*. As variáveis incluídas na análise multivariada foram aquelas identificadas pela análise univariada e as que foram consideradas de relevância clínica. As análises estatísticas foram efetuadas utilizando o programa *SPSS for Windows*, versão 8.0. Foi estabelecido o nível de significância estatística  $p=0,05$ <sup>22</sup>. Quando se levou em consideração o local do implante da prótese, para fins de comparações entre os pacientes com e sem trombo, os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes com prótese nas posições mitral ou mitroaórtica e na posição aórtica.

## Resultados

O intervalo de tempo entre o implante da bioprótese e a realização do ecocardiograma na fase hospitalar variou de 5 a 25 dias (média =  $8,4 \pm 3$  dias). Trombo intracardiaco foi documentado em 26 (14,1%) dos 184 pacientes ou 1,7/100 pacientes/dia. A incidência de trombo foi significativamente mais elevada nos pacientes com bioprótese em posição mitral ou mitroaórtica (21,0%) do que naqueles com bioprótese aórtica (2,8%) (fig. 1). O trombo foi evidenciado na cavidade atrial esquerda em 16 (61,5%) pacientes, na prótese mitral em 6 (23,1%), na aurícula em 4 (15,4%). Nos dois pacientes aórticos em que foi evidenciado trombo, estes se localizavam no átrio esquerdo. Trombo foi evidenciado em 18 (16,8%) das 107 mulheres e em 8 (10,4%) dos 77 homens ( $p=0,21$ ). A menor incidência de trombo ocorreu na faixa etária de 15 a 29 anos (4,5%). O nível de fibrinogênio plasmático foi mais elevado nos pacientes com trombo,  $409 \pm 126$  mg/dl versus  $361 \pm 116$  mg/dl ( $p=0,05$ ). Entre os 184 pacientes, 159 (86,4%) receberam alta em uso de ácido acetilsalicílico e 25 (13,6%) em uso de anticoagulante oral (fig. 2).

Do ponto de vista da lesão valvar, ou do tipo de disfunção protética, antes do implante da prótese, 58 pacientes tinham diagnóstico de estenose, 43 de insuficiência e 13 de dupla lesão mitral. Entre esses pacientes, na ocasião da cirurgia, foi observa-

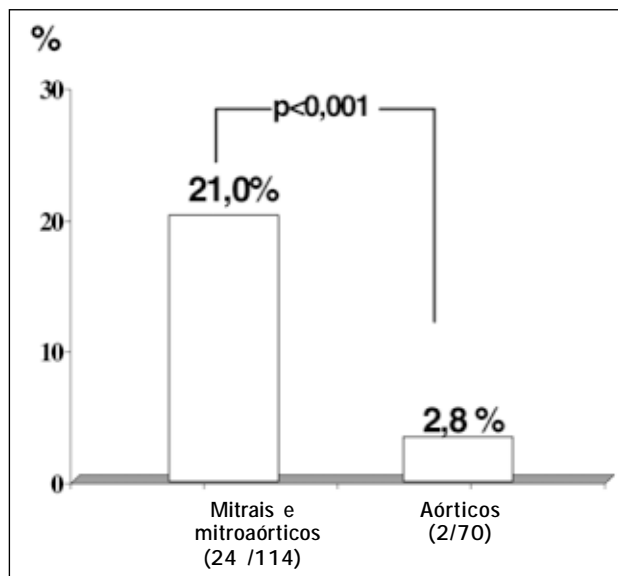


Fig. 1 - Incidência de trombo atrial no pós-operatório imediato em pacientes com prótese em posição mitral e mitroaórtica e em posição aórtica. Entre parênteses está descrito o número absoluto de pacientes.

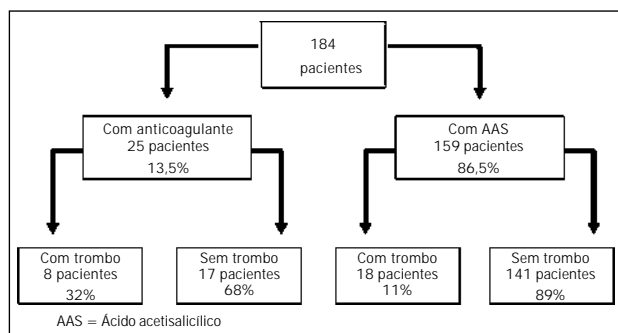


Fig. 2 - Fluxograma mostrando a distribuição dos pacientes com e sem trombo no período pós-operatório imediato e dos pacientes que receberam ou não anticoagulante oral.

do trombo em nove (7,9%), todos com estenose valvar. A incidência de trombo foi semelhante nos pacientes operados por valvopatia nativa ou por disfunção de prótese (13,8% versus 14,8%,  $p=0,86$ ). O ecocardiograma transesofágico pós-operatório revelou trombo em três (33,3%) dos nove pacientes em que foi realizada a ressecção de trombo. A incidência de trombo foi significativamente mais elevada nos pacientes que evoluíram com fibrilação atrial paroxística e insuficiência cardíaca no pós-operatório imediato (26,7% versus 10,1%,  $p=0,005$ ). Após o implante da prótese valvar 126 (68,5%) estavam em ritmo sinusal, 53 (28,8%) em fibrilação atrial e cinco (2,7%) com bloqueio atrioventricular total. Foi evidenciado trombo em 12 dos 53 (22,6%) pacientes em ritmo cardíaco de fibrilação atrial e em 14 dos 126 (11,1%) pacientes em ritmo sinusal (fig. 3). Quando comparados aos pacientes em ritmo sinusal, os pacientes em fibrilação atrial apresentavam média de idade mais elevada (55,9  $\pm$  13,7 versus 50,3  $\pm$  16,5 anos,  $p=0,03$ ), maiores diâmetros atriais esquerdos, (62,8  $\pm$  15,7mm versus 48,8  $\pm$  9,2 mm,  $p < 0,0001$ ), menores velocidades de fluxo na aurícula esquerda (0,25  $\pm$  0,11m/s versus 0,44  $\pm$  0,16 m/s,  $p < 0,0001$ ), maior incidência de contraste espontâneo graus 3+ ou 4+ (82,9% versus 17,1%,  $p < 0,0001$ ) e maior número de próteses implantadas em posição mitral e mitroaórtica (42,1% versus 5,8%  $p < 0,0001$ ). A análise do subgrupo dos 126 pacientes em ritmo sinusal revelou que não houve diferença entre

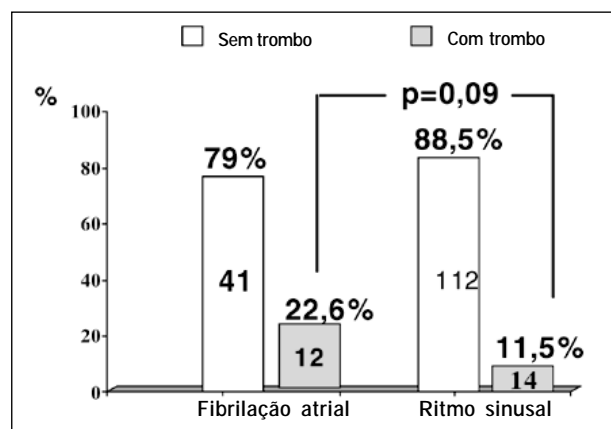


Fig. 3 - Incidência de trombo atrial em pacientes com fibrilação atrial e com ritmo sinusal no pós-operatório imediato. Os valores demonstrados dentro das barras correspondem ao número absoluto de pacientes com e sem trombo

os pacientes com e sem trombo em relação à média das idades (50,5  $\pm$  14 versus 50,3  $\pm$  16,9 anos), dos diâmetros atriais esquerdos (48,2  $\pm$  5,4cm versus 45,7  $\pm$  6,5cm) e da fração de ejeção (55  $\pm$  17,4% versus 52,3  $\pm$  12,5%). Não foi evidenciado trombo em nenhum dos 21 pacientes sem contraste espontâneo, ao contrário, o trombo foi encontrado em 11,5% dos pacientes com contraste espontâneo grau 1+ ou 2+ e em 50,0% dos pacientes com contraste espontâneo grau 3+ ou 4+ ( $p=0,003$ ).

Os dados ecocardiográficos, transtorácicos obtidos, antes da troca valvar encontram-se na tabela I. A análise dos resultados mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem trombo, em relação às médias dos diâmetros das cavidades esquerdas, atriais e ventriculares e da fração de ejeção. Na análise dos dados ecocardiográficos, obtidos no pós-operatório imediato, observou-se que os pacientes com trombo tiveram maiores diâmetros atriais esquerdos, menores velocidades de fluxo na aurícula esquerda e continuaram com semelhantes médias dos diâmetros ventriculares e das frações de ejeção do ventrículo esquerdo (tab. II). A média das áreas das próteses mitrais foi menor nos pacientes que desenvolveram trombo do que nos que não o desenvolveram (2,2  $\pm$  0,5 cm<sup>2</sup> versus 2,5  $\pm$  0,4 cm<sup>2</sup>  $p=0,02$ ). Contraste espontâneo foi evidenciado em 163 (88,5%) dos 184 pacientes em estudo. A incidência de trombo nos pacientes com contraste espontâneo grau 1+ ou 2+ foi 10,0% e nos pacientes com grau 3+ ou 4+ foi 37,0%. Nenhum trombo foi diagnosticado entre os 21 pacientes sem contraste espontâneo.

Tabela I - Dados ecocardiográficos obtidos no período pré-operatório nos pacientes com e sem trombo			
Variável	Com trombo 26 Pacientes	Sem trombo 158 Pacientes	P
Diâmetro atrial Esquerdo (mm)	56,8 $\pm$ 12,4	52,1 $\pm$ 13,0	NS
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	54,8 $\pm$ 7,8	59 $\pm$ 12	NS
Diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo (mm)	36,9 $\pm$ 10,3	46,5 $\pm$ 10,4	NS
Fração de ejeção(%)	61,9 $\pm$ 11,7	53,8 $\pm$ 11,8	NS

NS= sem significância estatística



**Tabela II – Dados ecocardiográficos obtidos no pós-operatório imediato nos pacientes com e sem trombo**

Variável	Com trombo 26 Pacientes	Sem trombo 158 Pacientes	P
Diâmetro atrial Esquerdo (mm)	52,0 ± 7,2	48,4 ± 8,6	0,05
Velocidade de fluxo na aurícula esquerda (m/s)	0,32 ± 0,17	0,41 ± 0,17	0,03
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	53,9 ± 8,8	54,7 ± 9,9	NS
Diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo (mm)	39,6 ± 11	41,1 ± 11,4	NS
Fração de ejeção(%)	54,1 ± 12,8	52,5 ± 12,8	NS
NS = Sem significância estatística			

Todos os pacientes sem contraste espontâneo estavam em ritmo sinusal, enquanto que 83,0% daqueles com contraste espontâneo graus 3+ ou 4+ estavam em fibrilação atrial. A média das velocidades de fluxo na aurícula esquerda foi 0,51 ± 0,16 m/s nos pacientes sem contraste espontâneo, 0,42 ± 0,16 com contraste espontâneo grau 1+ ou 2+ e 0,22 ± 0,12 m/s com contraste espontâneo grau 3+ ou 4+ (p=0,004).

Na análise de regressão logística fizeram parte do modelo as seguintes variáveis: ritmo cardíaco, diâmetro atrial esquerdo pós-operatório, velocidade de fluxo na aurícula, grau de contraste espontâneo no átrio esquerdo, local de implante da prótese, associação com outros procedimentos cirúrgicos, complicações pós-operatórias e níveis de fibrinogênio pré-operatórios. A bioprótese em posição mitral foi a única variável identificada como marcador independente de formação de trombo. Quando se realizou a análise de regressão logística multivariada, no subgrupo dos 114 pacientes mitrales e mitroaórticos, foram adicionados às variáveis já citadas, a área da prótese e o gradiente transprotético. A área valvar da prótese foi o único marcador independente de trombo identificado por esta análise.

Após a alta hospitalar três (1,6%) dos 184 pacientes faleceram e 12 (6,5%) não aceitaram repetir o ecocardiograma transesofágico, porém, compareceram à consulta médica ou foram interrogados por telefone. Portanto, o seguimento ecocardiográfico de três meses foi possível em 169 (91,8%) pacientes. O Intervalo de tempo entre o implante da bioprótese e a realização do ecocardiograma transesofágico variou de 49 a 193 dias (média = 97,4 ± 21,7 dias). Trombo foi documentado em 35 (20,7% ou 0,21/100 pacientes/dia) dos 169 pacientes que repetiram o ecocardiograma transesofágico três meses após o implante da prótese; 33 dos 104 (31,7%) pacientes com prótese mitral e mitroaórtica e 2 dos 65 (3,1%) com prótese aórtica, p<0,001. O trombo estava localizado na prótese mitral em 18 (51,4%) pacientes, no átrio esquerdo em 9 (25,7%), na aurícula em 3 (8,6%), e no átrio esquerdo e na prótese em 5 (14,3%). Dos 26 pacientes que receberam alta hospitalar com diagnóstico de trombo, 25 (96,0%) tiveram seguimento ecocardiográfico em três meses. Oito pacientes receberam alta em uso de anticoagulante oral e 18 em uso de ácido acetilsalicílico. O trombo foi evidenciado em dois dos pacientes em uso de anticoagulante e em 11 em uso de ácido acetilsalicílico. Entre os 158 pacientes que não tinham trombo no período hospitalar 17 receberam alta em uso de anticoagulante oral e 141 em uso de ácido

acetilsalicílico. O ecocardiograma foi realizado em todos os 17 pacientes que estavam em uso de anticoagulante e evidenciou trombo em um (5,8%). Não foi realizado ecocardiograma em 14 dos 141 pacientes em uso de ácido acetilsalicílico porque três faleceram e 11 não compareceram. Entre os 127 com estudo ecocardiográfico foi evidenciado trombo em 21 (16,5%).

O trombo foi evidenciado em 17,8% dos pacientes em ritmo sinusal e em 31,8% daqueles em fibrilação atrial (p=0,08). Quando foram analisados os 120 pacientes em ritmo sinusal, observou-se que os pacientes com e sem trombo eram semelhantes em relação às médias da fração de ejeção (55,7 ± 15,3% versus 56,7 ± 15%, p=0,76), velocidade na aurícula esquerda (0,39 ± 0,15 m/s versus 0,44 ± 0,15 m/s, p=0,21) e diâmetro atrial esquerdo (48 ± 6,9 mm versus 44 ± 6,5 mm, p=0,17). No entanto, trombo foi evidenciado em 17,8% dos pacientes com contraste espontâneo grau 1+ ou 2+, em 50,0% com grau 3+ ou 4+ e em nenhum pacientes sem contraste espontâneo (p=0,04). Nos dezenove pacientes em que foi realizada a exclusão da aurícula, fluxo sanguíneo no seu interior foi observado em três (15,7%) pacientes. Os dados ecocardiográficos obtidos demonstraram uma incidência de trombo mais elevada nos pacientes com maiores diâmetros atriais esquerdos e com menores velocidades de fluxo na aurícula, de acordo com os dados da tabela III. Entre os 169 pacientes nos quais o ecocardiograma transesofágico foi realizado 155 (91,7%) apresentavam contraste espontâneo. Trombo foi documentado em 22 (17,5%) dos 126 pacientes com contraste espontâneo grau 1+ ou 2+ e em 13 (44,8%) dos 29 com contraste espontâneo grau 3+ ou 4+, p=0,001. Não foi evidenciado trombo nos 14 pacientes sem contraste espontâneo (fig. 4). Na análise de regressão logística multivariada, as variáveis incluídas foram selecionadas com base nos resultados obtidos na análise univariada. As variáveis analisadas foram: posição da prótese, ritmo cardíaco, diâmetro atrial esquerdo pré e pós-operatório, velocidade de fluxo na aurícula esquerda e a presença de contraste espontâneo. Os resultados apontaram apenas a prótese, em posição mitral, como marcador independente de trombo. No entanto, quando foi selecionado o subgrupo de pacientes com prótese na posição mitral ou mitroaórtica, a análise multivariada não identificou nenhum fator de risco para a formação de trombo em três meses.

Fenômenos embólicos ocorreram em oito (4,3%) pacientes; três no período hospitalar e cinco no seguimento tardio. Todos para território cerebral. A incidência linear foi de 0,05/100 pacien-

**Tabela III – Dados ecocardiográficos obtidos três meses após o implante da prótese nos pacientes com e sem trombo**

Variável	Com trombo 35 Pacientes	Sem trombo 135 Pacientes	P
Diâmetro atrial esquerdo (mm)	51,8 ± 11,9	46,6 ± 8,2	0,003
Velocidade de fluxo na aurícula esquerda (m/s)	0,33 ± 0,16	0,42 ± 0,16	0,01
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	55,1 ± 14,8	53,3 ± 9,5	NS
Diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo (mm)	38,1 ± 11	37,8 ± 10,3	NS
Fração de ejeção(%)	55,9 ± 14,7	55,5 ± 14,5	NS
NS = Sem significância estatística			

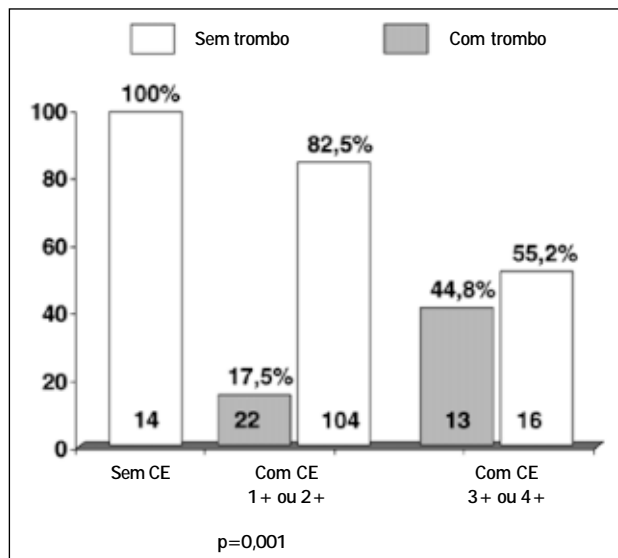


Fig. 4 - Distribuição dos pacientes com e sem trombo, sem contraste espontâneo (CE) e com CE graus 1+ ou 2+ e 3+ ou 4+, três meses, após o implante da bioprótese. Os valores demonstrados dentro das barras, correspondem ao número absoluto de pacientes.

tes/dia. Seis (75%) tinham prótese em posição mitral, cinco (62,5%) deles estavam em ritmo de fibrilação atrial e três (37,5%) apresentavam trombo no ecocardiograma realizado três meses após a troca valvar.

## Discussão

Nos três primeiros meses, após o implante de uma bioprótese, a incidência de fenômenos embólicos tem sido descrita em várias publicações, variando de 0,2 a 10,0%/ano<sup>1-5</sup>. Essas variações demonstradas nos estudos, em pacientes com o mesmo tipo de prótese, sugerem que os fenômenos embólicos não estejam relacionados diretamente à prótese, e sim, às características da população estudada, ao desenho do estudo, às definições incorretas das complicações ou ao método de coleta e análise dos dados. A maioria dos artigos que analisa as complicações trombóticas das próteses faz referência às complicações embólicas e não à presença de trombo intracardiaco. O estudo em discussão é o primeiro que avaliou a presença de trombo intracardiaco, após o implante de uma bioprótese, utilizando ecocardiograma transesofágico no período pós-operatório imediato e três meses após seu implante. Diferente da população dos países economicamente desenvolvidos, onde a doença valvar predomina nos homens e na valva aórtica, com média de idade > a 60 anos<sup>4</sup>, neste estudo houve predomínio das mulheres (58,0%), com média de idade de 51,9 ± 15,9 anos, sendo que 73,0% dos pacientes tinham idade < a 64 anos e com acometimento da valva mitral em 62,0% dos casos. A incidência de trombo intracardiaco foi elevada nos três primeiros meses, após o implante de bioprótese nos pacientes mitraes e nos mitroaórticos. No período hospitalar, a localização preferencial do trombo foi a parede do átrio esquerdo (61,5%), sugerindo que a formação do trombo possa estar ligada não só às alterações hemodinâmicas, secundárias à valvopatia mitral, como também às alterações locais na parede atrial, decorrentes da atriotomia e da manipulação cirúrgica. Estas observações são concordantes com as demonstradas em estudos de necropsia, realizados nos

primeiros 60 dias, após implante de bioprótese<sup>3,23</sup>. Por outro lado, no 3º mês, a localização mais freqüente do trombo foi sobre a prótese mitral, seguida pelo átrio esquerdo, sugerindo que, além dos fatores descritos acima, a prótese seja o substrato mais importante na patogenia do trombo no período mais tardio. Antes da troca valvar, os dados ecocardiográficos obtidos foram semelhantes nos pacientes com e sem trombo. Contudo, no pós-operatório imediato, houve uma diminuição nos diâmetros atriais esquerdos em ambos os grupos, porém, em menor proporção nos pacientes com trombo. A disfunção da aurícula esquerda foi mais acentuada nos pacientes com trombo. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por LI e cols.<sup>9</sup> quando identificaram a velocidade do pico de esvaziamento da aurícula esquerda, como a única variável independente para embolia arterial. A presença e a intensidade do contraste espontâneo estiveram claramente relacionadas à formação de trombo. Nenhum paciente sem contraste espontâneo desenvolveu trombo, enquanto 37,0% dos indivíduos com contraste espontâneo graus 3+ ou 4+ desenvolveram. Na formação do trombo intracardiaco e na associação com fenômenos embólicos, o papel do contraste espontâneo já está bem demonstrado, pois na maioria das vezes está relacionado a cardiopatias, sobretudo mitraes, à presença fibrilação atrial, a maiores diâmetros atriais esquerdos e à baixa velocidade de fluxo na aurícula esquerda<sup>7-10</sup>. No nosso estudo, os pacientes com contraste espontâneo graus 3+ ou 4+ apresentaram as mais baixas velocidades de fluxo na aurícula esquerda, os maiores diâmetros atriais esquerdos e a maior porcentagem de pacientes em fibrilação atrial do que os pacientes sem contraste espontâneo ou com contraste espontâneo 1+ ou 2+. Quando se analisou o subgrupo de pacientes mitraes e mitroaórticos, com a finalidade de identificar variáveis independentes para a formação de trombo, somente a área da prótese foi selecionada pela análise multivariada. Embora a diferença entre as médias das áreas valvares, nos pacientes com e sem trombo, tenha sido pequena (2,2 ± 0,5 versus 2,5 ± 0,4 cm<sup>2</sup>), suas medianas foram diferentes e 75,0% dos pacientes sem trombo apresentavam área da prótese acima de 2,2 cm<sup>2</sup> enquanto que 50,0% dos pacientes com trombo tinham área da prótese inferior a 2,2 cm<sup>2</sup>.

O ritmo de fibrilação atrial tem sido descrito como um marcador independente de formação de trombo, sobretudo, em paciente com estenose mitral<sup>10,11</sup>. A presente pesquisa mostrou que a incidência de trombo nos pacientes em fibrilação atrial foi o dobro daqueles em ritmo sinusal (21,2% x 11,5%), porém não alcançou significado estatístico. Entretanto, quando foram analisados apenas os mitraes e os mitroaórticos, observou-se que 42,1% dos pacientes apresentavam fibrilação atrial e mesmo, assim, o ritmo cardíaco não foi relacionado à formação de trombo. Quando analisamos somente os pacientes em ritmo sinusal, a única variável ecocardiográfica relacionada à formação de trombo, no pós-operatório imediato e no tardio foi a presença de contraste espontâneo graus 3+ ou 4+. Estas observações permitem inferir que o ritmo sinusal não ofereceu proteção contra a formação de trombo nos pacientes com implante recente de bioprótese, por outro lado, o grau de contraste espontâneo e as complicações pós-operatórias, como insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial paroxística, propiciaram a formação de trombo. A exclusão da aurícula tem sido realizada na prevenção de formação de trombo em pacientes com fibrilação atrial, porém, com a utilização do ecocardiograma transesofágico, sinais de comunicação residual entre a aurícula e



o corpo do átrio esquerdo têm sido descrito e relacionado à formação de trombo<sup>24</sup>.

No estudo atual, entre os 114 pacientes mitrais e mitroaórticos 50,8% tinham diagnóstico pré-operatório de estenose mitral, 37,7% de regurgitação mitral e 11,4% de dupla lesão mitral. A incidência de trombo detectada no ato cirúrgico foi 7,8% nos pacientes com estenose mitral e nenhum trombo foi evidenciado em pacientes com insuficiência ou dupla lesão mitral. No pós-operatório, o ecocardiograma transesofágico detectou trombo em 20,9% dos pacientes com insuficiência mitral, 38,5% com dupla lesão mitral e em 17,2% com estenose mitral, demonstrando que a incidência de trombo pós-implante da prótese foi menor nos pacientes com lesão tipo estenose.

Embora a dosagem do fibrinogênio não avalie a coagulação sanguínea, este tem sido empregado nas pesquisas de trombo em prótese. Vários mecanismos podem contribuir para o aumento do fibrinogênio plasmático na doença valvar nativa, entre eles, o aumento na síntese hepática do fibrinogênio, a presença de hemoconcentração secundária ao uso de diuréticos e a turbulência não fisiológica decorrente dos distúrbios hemodinâmicos que levam a alteração dos fatores da coagulação, a formação dos produtos de degradação da fibrina, aumento da viscosidade sanguínea e agregação das hemácias<sup>25,26</sup>.

Embora a relação entre trombo em átrio esquerdo e embolia sistêmica ainda não esteja totalmente clara, sabe-se que os portadores de fibrilação atrial com trombo no átrio esquerdo apresentam maior número de fenômenos embólicos do que aqueles sem trombo<sup>27,28</sup>.

A prescrição de anticoagulante oral para prevenção de tromboembolismo nos três primeiros meses, após o implante de uma bioprótese, tem sido largamente recomendada<sup>15,29-31</sup>. Porém, os anticoagulantes são drogas que elevam o custo do tratamento por

umentar o período de internação e necessitar de freqüente controle laboratorial, além de elevar o risco de sangramento. Estudos randomizados, warfarin *versus* placebo, realizados em pacientes da América do Norte, constataram que só 10,0% dos pacientes puderam ser randomizados e que 38,0%/pacientes/ano abandonam o tratamento<sup>32</sup>. Na amostra atual, também, só foi possível anticoagular 10,0% dos pacientes. Embora esta pesquisa não tenha sido desenhada para avaliar a efetividade do anticoagulante oral na prevenção de trombo, após implante de uma bioprótese, e 90,0% dos pacientes não tenham recebido anticoagulante oral, pode-se sugerir que esta medicação seja desnecessária em pacientes com implante de prótese aórtica isolada, em vista da baixa incidência de trombo e ausência de complicações embólicas nesse grupo de pacientes. Estas sugestões são concordantes com as de outros autores que avaliaram pacientes com bioprótese aórtica com e sem anticoagulante oral e não encontraram benefício na prescrição desta medicação<sup>33</sup>. Por outro lado, nos pacientes mitrais e nos mitroaórticos a incidência de trombo intracardiaco foi elevada, mesmo na presença do ritmo sinusal, com um risco 3,8 vezes maior do que os aórticos e associada a fenômenos embólicos, tornando necessária a prescrição de anticoagulante oral nos pacientes com prótese na posição mitral.

Como limitações do estudo, destacamos a principal, a não randomização dos pacientes em ritmo sinusal com prótese na posição mitral, para uso de anticoagulante oral, antiagregante plaquetário ou placebo. Do ponto de vista prático, o principal obstáculo para realização deste tipo de estudo em nosso meio, foi a dificuldade em randomizar pacientes que pudessem fazer o controle adequado da anticoagulação oral, visto que, a opção pelo implante da bioprótese em pacientes jovens, inclusive já submetidos a cirurgias anteriores foi decorrente de algum tipo de contra-indicação para anticoagulação.

## Referências

- Cohn LH, Allred EN, Disesa VJ, et al. Early and late risk of mitral valve replacement: a 12-year concomitant comparison of the porcine bioprosthetic and prosthetic disc mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 695-705.
- Piper C, Hering D, Horstkotte D. Prosthetic valve thrombosis: predisposition and diagnosis. *Eur Heart J* 2001; 3(suppl O): 16-21.
- Thiene G, Bortolotti U, Panizzon G, Milano A, Gallucci V. Pathological substrates of thrombus formation after heart valve replacement with the Hancock bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 414-23.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1111-19.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 340-51.
- Levy RJ. Editorial: Glutaraldehyde and the calcification mechanism of bioprosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 101-4.
- Burchfiel CM, Hammermeister KE, Krause-Steinrauf H, et al. Left atrial dimension and risk of systemic embolism in patients with a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 32-41.
- Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 961-9.
- Li Y, Hwang J, Lin J, Tseng Y, Lien W. Importance of left atrial appendage function as a risk factor for systemic thromboembolism in patients with rheumatic mitral valve disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 844-47.
- Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions, and clear answers needed. *Am Heart J* 2000; 140: 348-50.
- Al-Saady NM, Sopher M. Prothrombotic markers in atrial fibrillation: what is new? *Eur Heart J* 2001; 22: 1635-39.
- Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation* 1991; 84: 223-31.
- García-Fernández MA, Torrecilla EG, Román DS, et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992; 124: 955-60.
- Kamp O, Verhorst PMJ, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999; 20: 979-85.
- American College of Cardiology/American Heart Associations. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-588.
- Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography measurements: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1077-83.
- Thomas JD, Weyman AE. Doppler mitral pressure half-time: a clinical tool in search of theoretical justification. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 923-9.
- Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar Rm. Esophageal Echocardiography. *Circulation* 1976; 54: 102-8.
- Seward JB, Khandheria BK, Oh JK, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementations and clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 649-80.
- Feigenbaum H. Echocardiography. 3rd ed. Coronary Artery Diseases. In: Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febinger. 1975; 341-80.
- Hwang J, Chen J, Lin S, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol* 1993; 72: 677-81.
- Fletcher RM, Fletcher SW, Wagner EM. Diagnostic. In: Fletcher RM, Wagner EM, ed. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 1996; 3rd ed. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Ben-Shachar G, Vlodaver Z, Joyce LD, Edwards JE. Mural thrombosis of the left atrium following replacement of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 595-600.

24. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 468-71.
25. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-6.
26. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LCL, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 451-7.
27. Stoddard MF, Singh P, Dawn B, Longaker RA. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003; 145: 676-82.
28. Sheahan RG. Left atrial thrombus, transient ischemic attack, and atrial fibrillation: does left atrial thrombus predict? Does absence protect? *Am Heart J* 2003; 145: 582-5.
29. Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after carpentier-edwards aortic or mitral valve replacement. *Circulation* 1994; 90(suppl II): 214-219.
30. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
31. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 4: 1242-5.
32. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications of atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
33. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P, Elert O. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation - risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1996; 43: 212-14.